Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Klinik und Poliklinik (Prof. Dr. G. Hegemann) und der Abteilung Urologie (Prof. Dr. A. Sigel) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

---

Untersuchungen zur diätabhängigen Beeinflussung des Mineralstoffwechsels der Ratte

Calcium, Magnesium und Natrium im Urin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Walter Gallenmüller
aus Lauingen/Donau

1974 № 198

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543101_0013

Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Klinik und Poliklinik (Prof. Dr. G. Hegemann) und der Abteilung Urologie (Prof. Dr. A. Sigel) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

---

Untersuchungen zur diätabhängigen Beeinflussung des Mineralstoffwechsels der Ratte

Calcium, Magnesium und Natrium im Urin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Walter Gallenmüller
aus Lauingen/Donau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der

Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. P.O. Schwille

Korreferent: Prof. Dr. A. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung: 13. August 1974

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

Ich bin Herrn Dr. Dr. P.O. Schwille für die Überlassung des Themas und für die mir gewährte Unterstützung sehr zu Dank verpflichtet.
Ebenso Frau K. Schwille für technische Anleitung und Hilfe.

INHALT

	Seite
Einführung	1
Problemstellung	2
Methoden	4
Ergebnisse	8
Diskussion	17
Zusammenfassung	22
Literatur	23
Lebenslauf	27

E I N F Ü H R U N G

Die menschliche Nephrolithiasis nimmt innerhalb der modernen Zivilisationserkrankungen, für deren Entstehung epidemiologische Faktoren wie Luxuskonsum hyperkalorischer Kost mitverantwortlich zu machen sind, eine äußerst gewichtige Rolle ein. Mehrere Theorien zur Harnsteinbildung liegen vor: Matrixtheorie (1; 2; 3;), Sättigungstheorie, Neigung zur spontanen Auskristallisation (4; 5; 6;), und Inhibitortheorie (7; 8;). Sie berücksichtigen jedoch nicht alle Teilprobleme und die widerspruchsfreie Aufklärung der Pathogenese der Nephrolithiasis steht noch aus. Obwohl geeignete tierische Modelle für die spontane oder diätabhängige Steinbildung fehlen, haben sich in den letzten Jahren einige Techniken herauskristallisiert, bei deren Anwendung sich die Bildung von Harnsteinen mit einer gewissen Regelmäßigkeit provozieren läßt. Unter diesen sind: Verabreichung von magnesiumarmer Kost (9; 10;), Zulage von Oxamid, induzierter Vitamin B_6-Mangel (Pyridoxin, 11;) und - einer Einzelbeobachtung zufolge - ein Überhang von fettreicher Kost beim Hund (12). Das Studium von Teilfaktoren der Steindiathese bleibt aus methodischen Überlegungen auf das Versuchstier Ratte beschränkt. Mit dem kritischen Vorbehalt, daß Ergebnisse an dieser Versuchstierspezies nicht ohne weiteres mit jenen bei höherstehenden Säugern (Affen, Haussäugetiere) verglichen werden können, haben wir uns dennoch für dieses Tier entschieden und legen im folgenden einige Ergebnisse vor.

P R O B L E M S T E L L U N G

In einer Feldstudie sollte festgestellt werden, ob und in welchem Umfang die Ratte zur spontanen Harnsteinbildung unter verschiedener Grunddiät bereit ist. Diese Überlegung orientiert sich an folgender Tatsache: bisher ist ein exogener Magnesiummangel als Ursache des Oxalatsteinleidens indirekt verantwortlich gemacht worden derart, daß der im Verhältnis zum Urin-Calcium auftretende relative und absolute Magnesiummangel im Urin als Ursache des zeitgleich gesteigerten Konzentrationsproduktes verschiedener Calciumoxalat-Zustandsformen angeschuldigt wird (13;14;). Entsprechende systematische Studien an Nahrungsgütern und Trinkwassern der verschiedenen geographischen Regionen fehlen aber bisher. Außerdem wissen wir, daß zumindest in Westeuropa die durchschnittliche Kost zuviel Fett und Kohlenhydrate in abnehmender Reihenfolge enthält, während der Konsum an hochwertigem Protein prozentual nicht Schritt halten konnte. Frühere Untersuchungen vermuteten außerdem eine Beziehung zwischen Oxalatssteinbildung und kohlenhydratreicher Kost (15), die sich aber bisher nicht in breiterem Umfang bestätigen ließ. Gesichert erscheint jedoch eine Wirkung von tierischem Protein auf die Calciumausscheidung im Urin beim Menschen und Versuchstier (16).
Der Leitgedanke dieser Untersuchung beinhaltet deshalb die Applikation von fünf verschiedenen Grunddiättypen für Ratten: normale Grunddiät, magnesiumarme, atherogene, kohlenhydratreiche und eiweißreiche.

In Verfolgung eines endokrinologischen Grundkonzeptes über die mögliche Beteiligung des Pankreas- Inselsystems an der bisher undurchsichtigen Stoffwechselstörung Nierensteinkrankheit wurde außerdem der Einfluß des Funktionszustandes der Inselanteile (beta- und alpha-Zelle) auf die Ausscheidung von Natrium, Calcium, Magnesium im Urin durch entsprechende spezifische Läsion untersucht. In Paralleluntersuchungen (17; 18; 19) wurden Serummineralien, Nüchternglukose und Skelettgehalt an Calcium, Magnesium und Gehalt an anorganischen Phosphat untersucht, sowie der Mineralgehalt verschiedener Gewebe (Niere,Leber, Herz, Skelettmuskel) und in einer endokrinologischen Studie das Verhalten von Insulin, Glukagon und Tyroxin.

M E T H O D E N

TIERMATERIAL

Verwendet wurden männliche SPF-Vistar-Ratten (Fa. Mus-Rattus GmbH, Brunntal b. München), Körpergewicht 18o - 21o g und während einer Woche an klinikeigene Laboratoriumsverhaltnisse adaptiert. Die Experimente erstreckten sich von November 1971 bis März 1973. Das Rattenlabor ist auf 22° C klimatisiert, die mittlere Luftfeuchtigkeit beträgt 75%.
Als Grunddiät kamen folgende Typen zum Einsatz (Altromin, Lage-Lippe):

1) normal (C 1000);
2) magnesiumarm (C 1035);
3) atherogen (C 1014);
4) kohlenhydratreich (C 1010);
5) eiweißreich (C 1001).

Bei diesen Grundformen ist bei gleichem Mineralstoff- und Vitamingehalt nur der jeweils gewünschte Parameter geändert, d.h. Magresiumentzug, Zulage von Fett (Olivenöl), Kohlenhydrate (Stärke), Eiweiß (Sojaschrot).
Für jede Diät wurden willkürlich zwei Gruppen (K und A/H) zu je zehn Tieren gebildet und letztere (A/H) ab 13. Tag zusätzlich mit Arginin-Histidin und milder Steigerung des extrazellulären Volumens durch Kochsalzzufuhr belastet (A/H: 4 mmol in o,45% NaCl, pH 7,25, ca. 3oo mosmol/l). Vor dem 13. Tag und in der Kontrollgruppe (K) bestand die Tränke aus deionisiertem Wasser ad libidum.

Zum Studium des Einflusses der Pankreasinseln wurde eine Dreiergruppe gebildet, bei gleichem Vorgehen auf Normaldiät adaptiert und ab 13. Tag mit Arginin-Histidin in deionisiertem Wasser (= keine Volumenexpansion) substituiert:

K = Kontrolle;

Diabetes = Streptotocin-diabetische Tiere (65 mg/kg i.v. in die Schwanzvene);

alpha-Läsion = Neutralrot-behandelte Tiere (Vorgehen nach OKUDA und GROLLMAN (2o)).

Die Tötung der Tiere erfolgte am 21. Tag (12 Stunden nüchtern) in Narkose (Inactin 1oo mg/kg i.p.).
Alle Versuche wurden in Ganzmetall-Stoffwechselkäfigen durchgeführt, d.h. jede Diät wurde in pulverisierter Form verabreicht.

ANALYTISCHE BESTIMMUNGEN

Calcium und Magnesium durch Atomabsorptionsspektrophotometrie (Gerät PMQ-II, Fa. Zeiss, Oberkochen); Natrium mittels Flammenemission, Gesamtprotein (Biuret) und Kreatinin nach JAFFEE' (Testpackung Boehringer, Mannheim). Alle Urine wurden unter Toluolüberschichtung gewonnen (Stoffwechselkäfig mit nahezu perfekter Trennung zwischen Urin und Futterbeimengungen). Spätestens an jedem vierten Tag erfolgte ein Wechsel der Auffangbehälter, die Urine wurden durch WHATMAN-Filter von Beimengungen gereinigt und bei -2o° C bis zur Aufarbeitung gelagert. Um das unterschiedlich rasche Wachstum der Einzeltiere und entsprechend unterschiedliche Volumen- und Natriumausscheidung zu normalisieren, wurde als interner Standard die Kreatininausscheidung im Urin mitgeführt. Die tägliche Ausscheidung an Mineralien errechnete sich als Aliquote aus den viertägigen Sammelproben. Als Bezugsmaß wurden 1oo mg Kreatinin gewählt.
Glucagon: Zur Anwendung kam der von Aguilar-Parada (21) vorgeschlagene radioimmunologische Testansatz mit 0,2 ml Probenserum und o,4 ml Antiserum bei einem Zusatz von 15 pg/Ansatz ^{125}J-Glucagon. Gesamtvolumen/Ansatz 1,2 ml.

STATISTISCHE AUSWERTUNG

Dreifache Varianzanalyse (VA) über die Ausscheidung von Calcium und Magnesium im Urin unter verschiedener Grunddiät; einfache VA zur Erfassung des Einflusses einer bestimmten Diät unter Verwendung der vom jeweiligen Versuchszeitpunkt abhängigen Flächenschätzwerte des Einzeltieres (Test nach SCHEFFE') (22), [1]
Für Urinnatrium wurde eine einfache Mittelwertbestimmung mit Errechnung des mittleren Fehlers des Mittelwerts (SEM) gewählt. Urinnatrium wurde regressionsanalytisch (Methode der kleinsten Quadrate) in Beziehung gesetzt zum zeitgleich gemessenen Plasmaglucagon.

---

[1] mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation, Universität Erlangen-Nürnberg

ERGEBNISSE

1. Das Urincalcium bei intakten Tieren:
   Aus Abb. 1 wird ersichtlich (Differenzdarstellung der Calciumausscheidung), daß lediglich Tiere unter atherogener Fütterung (Kontrolle, linker Teil der Abbildung) einen Zuwachs an Urincalcium während der gewählten Versuchsdauer (21 Tage) zeigen. Dieser Unterschied ist signifikant (siehe Tab. 1). Alle anderen Diäten haben auf das Urincalcium keinen oder nur einen geringfügigen Einfluß.
   Unter zusätzlicher milder Volumenexpansion und Arginin-Histidin-Zulage kommt es sowohl unter Normaldiät als auch unter atherogener Fütterung zu einem geringen nicht signifikanten Anstieg des Urincalciums. Kohlenhydrat- und eiweißreiche Diät führen nicht wie erwartet zu einem Anstieg, sondern zu einem signifikanten Abfall des Urincalciums ($p<0,05$) gegenüber einer normalen Rattendiät.
2. Das Urinmagnesium:
   Abb. 2 demonstriert die Unterschiede des Urinmagnesiums in Abhängigkeit von der Grunddiät, mit Ausnahme jener unter normaler Rattendiät. Da letztere über den Versuchszeitraum hinweg eine ganz erhebliche Streubreite aufwies, wurde sie in die graphische Darstellung nicht mit einbezogen, sondern in Tab. 3 A(Urinnatrium, -calcium, -magnesium) mit aufgenommen. Siehe hierzu auch Kapitel Diskussion. Wie zu erwarten war, kommt es unter magnesiumarmer Kost zu einem protrahierten Abfall des Minerals im Urin, jedoch auch unter atherogener Diät. Keinen Einfluß auf Magnesium hatte kohlenhydratreiche Kost;

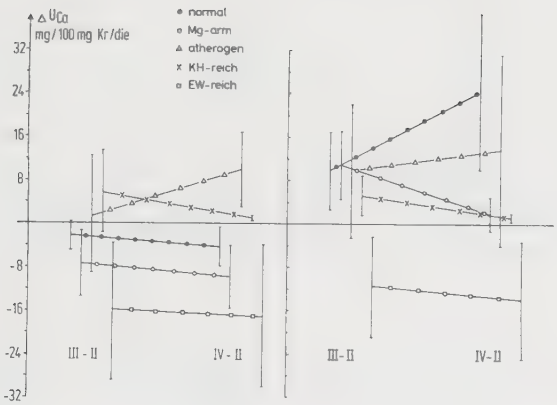

Abb. 1: Urincalcium nach Applikation unterschiedlicher Grunddiät.
(Differenzen: III - II = 17. - 13. Tag;
IV - II = 21. - 13. Tag).
Links: Grunddiät + deionisiertes Wasser;
rechts: nach Arginin/Histidin-Zusatz (4 mMol in 0,45 Prozent NaCl) ab 14. Tag.
Mittelwerte ± 95 Prozent - Vertrauensbereich.

Tab. 1: 1-fache Varianzanalyse der verschieden grossen Ausscheidung von Urincalcium und -magnesium nach Verabreichung von 5 Grunddiäten an Ratten: I = Normaldiät; II = Mg-arm; III = fettreich (atherogen); IV = KH-reich; V = EW-reich. Kontrolle: Grunddiät allein; A/H: Arginin/Histidinzusatz (Tränke)

	Calcium				Magnesium	
	Kontrolle		A/H-Zusatz		Kontrolle	
	F	p	F	p	F	p
Diät	7.o36	<o.ol	5.o78	<o.ol	7.343	<o.ol
I/II		n.s.		n.s.		<o.ol
I/III		<o.o5		n.s.		<o.ol
I/IV		n.s.		<o.o5		<o.ol
I/V		n.s.		<o.o5		<o.o5
II/III		<o.ol		n.s.		n.s.
II/IV		n.s.		n.s.		n.s.
II/V		n.s.		n.s.		n.s.
III/IV		n.s.		n.s.		n.s.
III/V		n.s.		n.s.		n.s.
IV/V		n.s.		n.s.		n.s.

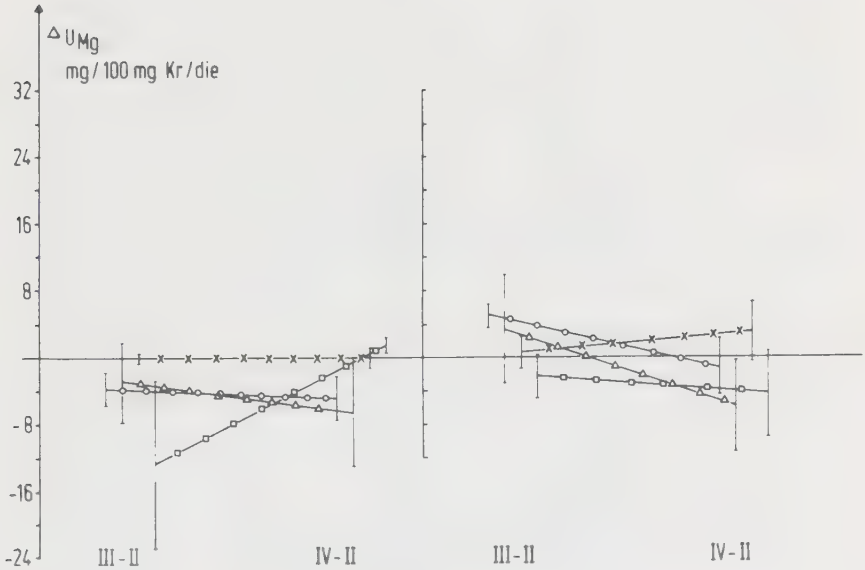

Abb. 2: Urinmagnesium unter den gleichen Versuchsbedingungen wie Abb. 1.

Tab. 2 : 1-fache Varianzanalyse über unterschiedliches Urincalcium (U_{Ca}) und -magnesium (U_{Mg}) bei intakten (N), neutralrotbehandelten (α-Läsion) und Streptotocindiabetes-Ratten (D) unter Normaldiät + Arginin/Histidinzulage ab 13. Tag

		N/α-Läsion				N/D			
		U_{Ca}		U_{Mg}		U_{Mg}		U_{Ca}	
Einflussgrösse	v_1, v_2	F	p	F	p	F	p	F	p
Gruppe	1, 18	5.180	<0.05	0.88	n.s.	9.345	<0.01	0.227	n.s.
Zeitpunkt	1, 18	0.57	n.s.	0.74	n.s.	1.219	n.s.	4.981	<0.05
Tiere	18,18	3.457	<0.01	1.81	n.s.	1.921	n.s.	5.994	<0.01
Gruppe x Zeitpunkt	1. 18	0.61	n.s.	3.42	n.s.	7.557	<0.05	6.763	<0.05

nach Applikation eiweißreicher Diät findet sich bis zum 17. Tag ein Abfall, bis zum 21. jedoch dann ein signifikanter Wiederanstieg. Keinerlei Einfluß auf Urinmagnesium hatte die milde Volumenbelastung mittels Kochsalzlösung und zusätzlicher Arginin-Histidin-Verabreichung in jeder Diätgruppe.

3. Der Einfluß des Funktionszustandes der Pankreasinseln auf die durch Arginin-Histidin stimulierte Ausscheidung von Calcium und Magnesium im Urin (ohne gleichzeitige Volumenexpansion):
Vorausgegangene alpha-Zell-Läsion (Neutralrotapplikation) ist von einem erniedrigten Urincalcium begleitet, während vom gleichen Versuchszeitpunkt ab in der Kontrollgruppe ein in sehr engen Grenzen schwankendes Urincalcium beobachtet wird. Dieser Unterschied läßt sich statistisch sichern (Varianzanalyse). Zu einem geringen, statistisch jedoch nicht zu sichernden Anstieg des Urincalciums kommt es bei diabetischen Tieren zwischen dem 17. und 21. Versuchstag.
Umgekehrt sieht man nach Ausfall der beta-Zellen (Streptotocin) einen signifikanten Anstieg des Urinmagnesiums (siehe Tab. 2), während im gleichen Versuchszeitraum das Urinmagnesium gesunder Kontrolltiere gering abfällt (n.s.). Neutralrotbehandlung hat offenbar nur einen geringen Einfluß auf dieses Urinmineral.
In den Tab. (3) A und B sind die absoluten Werte der Urinmineralien pro 100 mg Kreatinin/Tag wiedergegeben. Dabei zeigt sich, daß 21 Tage nach Versuchsbeginn das höchste Urinnatrium in der kohlenhydratreich gefütterten Gruppe (Kontrolle) zu finden ist, nach zusätzlicher milder Volumenexpansion ebenfalls in dieser,

Tab. 3:A. Urinmagnesium,-calcium,-natrium am 13. Tag (II) nach Adaptation auf unterschiedliche Grunddiät (K = Kontrolle) und Arginin/Histidinzusatz (A/H; in o.45 % NaCl) und am 21. Tag (IV).
Mittelwerte ± SEM.
(): Anzahl der Tiere

		Normal		Mg-arm		atherogen		KH-reich		EW-reich	
		K	A/H	K	A/H	K	A/H	K	A/H	K	A/H
Magnesium µg/loo mg Kr	II	16.2	44.8	5.8	5.9	14.6	lo.8	o.15	o.14	14.9	4.9
		7.6	3.6	1.o	1.2	1.3	1.8	o.o2	o.o2	3.8	2.8
		(11)	(lo)	(9)	(9)	(lo)	(9)	(lo)	(lo)	(lo)	(lo)
	IV	22.3	4o.2	o.9	4.8	8.1	5.o	o.12	o.46	1.9	o.5
		5.2	lo.6	o.4	1.o	2.4	3.o	o.o3	o.13	1.6	o.o6
		(11)	(lo)	(9)	(9)	(lo)	(9)	(lo)	(lo)	(lo)	(lo)
Calcium µg/loo mg Kr	II	9.9	5.3	13.9	lo.5	23.5	33.4	1.28	4.5	21.4	19.3
		2.o	1.1	2.5	1.5	2.3	3.4	o.2o	1.11	5.o	7.3
		(11)	(lo)	(9)	(9)	(lo)	(lo)	(lo)	(lo)	(lo)	(lo)
	IV	5.8	3o.7	4.1	22.4	22.3	35.9	2.5	4.9	4.3	5.8
		o.9	5.9	o.6	2.2	2.6	6.6	o.5	1.6	1.2	o.8
		(11)	(lo)	(9)	(9)	(9)	(9)	(lo)	(lo)	(lo)	(lo)
Natrium µval/lco mg Kr	II	12.1	9.4	27.7	37.6	25.9	27.8	52.2	94.3	41.4	44.6
		o.8	o.4	2.3	2.4	o.1	3.2	3.2	16.o	5.o	2.4
		(14)	(11)	(9)	(9)	(lo)	(9)	(lo)	(lo)	(lo)	(lo)
	IV	11.6	38.4	2o.8	49.2	26.5	125.8	53.1	162.8	38.3	97.2
		o.8	3.7	1.6	1.6	1.6	2o.9	4.1	23.5	1.3	8.4
		(14)	(12)	(9)	(9)	(lo)	(9)	(lo)	(lo)	(lo)	(lo)
Steinbildung:											
Ca-Phosphat		-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Ca-Oxalat		-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

Tab. 3: B. Urinelektrolyte wie unter A.bei diabetischen, neutralrotbehandelten (α -Läsion) und intakten Ratten (Kontrolle). A/H-Zulage in deionisiertem Wasser. Mittelwerte ± SEM. ( ): Zahl d. Tiere

		Kontrolle	Diabetes	α-Läsion	Steinbildung
	II	19.2	1.2	19.3	
Magnesium		5.8	o.9	2.9	
µg/1oo mg Kr		(1o)	(1o)	(12)	
	IV	9.o	17.4	19.3	-
		4.6	8.1	5.6	
		(1o)	(9)	(12)	
	II	3.8	18.o	13.3	
Calcium		o.4	2.7	1.3	
µg/1oo mg Kr		(1o)	(1o)	(12)	
	IV	4.6	26.o	9.8	-
		o.6	5.4	1.7	
		(1o)	(9)	(12)	
	II	11.7	12.3	11.4	
Natrium		1.o	o.7	o.7	
µval/1oo mg Kr		(1o)	(1o)	(12)	
	IV	15.2	11.6	12.3	-
		1.3	o.8	o.5	
		(1o)	(9)	(12)	

gefolgt von jener mit atherogener Diät (162,8 ± 23,5 bzw. 135,8 ± 2o,9 µval/1oo mg Kreatinin/die). Das höchste Urincalcium findet sich aber weder nach eiweißreicher noch nach kohlenhydratreicher Fütterung, sondern in der atherogen gefütterten Gruppe (Kontrolle). Unter Volumenexpansion und Arginin-Histidin-Zulage liegt das Urincalcium allgemein höher und erreicht die höchsten Werte ebenfalls unter atherogener Diät. Das niedrigste Urinmagnesium sieht man unter kohlenhydratreicher Kost, gefolgt von primär magnesiumarmer. Unter atherogener Diät liegt es mit 8,1 µg/1oo mg Kreatinin/die weit unter der mittleren Magnesiumausscheidung bei intakten Versuchstieren unter normaler Rattendiät (22,3 ± 5,2 µg/1oo mg Kreatinin/die, Kontrolle). Damit erscheint bewiesen, daß jede Änderung der Grundbestandteile einer normalen Rattendiät (Kohlenhydrate, Eiweiß, Fett) mit einer Verminderung des Urinmagnesiums einhergeht, obwohl an der Mineralstoffbeimischung der Grunddiät keine Änderung erfolgte. In umgekehrtem Sinn gilt das in etwa für den beobachteten Zuwachs an Urincalcium unter atherogener Fütterung.

4. Spontane Konkrementbildung:

Wie Tab. (3) A zeigt, erfolgt eine spontane Konkrementbildung in den abführenden Harnwegen in der atherogen gefütterten Gruppe unabhängig vom Grad des extrazellulären Volumens oder zusätzlicher Arginin-Histidin-Tränke. Das gebildete Konkrement hat röntgenspektrometrisch grosse Ähnlichkeit mit dem beim Menschen beobachteten Tricalcium-Phosphat (Apatit) [2]. Eine spontane Entstehung von Calcium-Oxalat beobachteten wir bei jeweils drei Tieren in der eiweißreich gefütterten Gruppe, ohne (Kontrolle) und mit (A/H) Volumenexpansion.

---

[2] mit Unterstützung des Mineralogischen Instituts der Universität Erlangen-Nürnberg (P.D. Dr. Bausch)

DISKUSSION

Uber viele Jahre hinweg waren Prophylaxe und Therapie der menschlichen Harnsteinkrankheit unbefriedigend und undurchsichtig im Hinblick auf pharmakotherapeutische Zielsetzung bzw. objektive Einschätzung des zu behandelnden Parameters. Unter kritischer Würdigung erlauben die vorliegenden Daten eine Reihe von Rückschlüssen, die hilfreich für die Rezidivprophylaxe sein können. Und außerdem liefern sie wertvolle Hinweise für die Protokollierung neuer Versuchsanstellungen für die Ursachenforschung.
Die Diskussion der Resultate erfordert eine kurze Bewertung der angewandten Methoden.

1. Die quantitative Erfassung der Urinelektrolyte:
   Hierbei standen zwei Probleme im Vordergrund:
   Bis heute fehlt auf dem deutschen Markt ein Modell fur einen Stoffwechselkäfig, der bei kleinen Versuchstieren eine sichere Trennung von Urin, Kot und - was viel wichtiger ist - Futter und tierischen Abfallbestandteilen (Haare, Hautschuppen) gestattet. Dieser Umstand macht sich erheblich bemerkbar dann, wenn, wie in unseren Versuchen, grundsätzlich pulverisierte Diäten angeboten werden müssen. Alle von der Norm abweichenden Spezialdiäten sind nur in Granulatform erhältlich, eine Pulverisierung der pelletierten Grunddiät ist daher unumgänglich, wenn exogene Faktoren (Fütterungsstress) weitgehend eliminiert werden sollen.
   Das Studium des Magnesiums zeigte, daß selbst zwanzig Tage und länger an die Umgebung adaptierte Tiere extrem schwankende Urinwerte zeigen. In geringerem Umfang

gilt das auch für Calcium, während Natrium sich rasch stabilisiert (Tab.3A). GAERTNER (23) bewies jüngst, daß bei der Ratte das allgemeine Anpassungssyndrom nicht vor dem 3o. Tag abklingt.

2. Streptotocin-Diabetes und Neutralrot-Behandlung:
   Durch die Applikation von Streptotocin in die Schwanzvene ließ sich bei nahezu allen Tieren binnen 48 Std. eine Glykosurie provozieren (Stäbchentest). Tiere mit schwankender Glykosurie wurden aus der Versuchsaufstellung ferngehalten. Ob die Neutralrot-Behandlung einen definierten alpha-Zellschaden bewirkt, ist nicht klar. Die Tire zeigten am Tötungstag Veränderungen im Sinne einer Hepatitis, diffuse Farbstoffeinlagerungen im Mesenterium und eine mittlere Gewichtsabnahme von 5,8 %. Arginin/Histidin-Zulage eingeschlossen fanden wir neun Wochen nach Behandlungsbeginn 74 mg/1oo ml Blutzucker gegenüber 1o4 mg/1oo ml gegenüber intakten Tieren ohne A/H-Zusatz. Das immunologisch nachweisbare Glucagon unserer Tiere spricht zunächst gegen eine spezifische alpha-Zell-Noxe (232 ± 22 pg/ ml), doch lässt sich eine Beeinträchtigung der biologischen Aktivität durch Veränderungen der Imidazolgruppe am terminalen Histidin des Moleküls nicht ausschliessen (24)

4. Die diätabhängigen Urinelektrolyte:
   Zwei Befunde sind bemerkenswert:
   21 Tage nach Verabreichung einer bestimmten Grunddiät findet sich eine direkte Beziehung zwischen aktuellem Nüchternglucagon und Urinnatrium (Abb. 3). Dieser Umstand spricht für eine Beteiligung des diätabhängig entwickelten Glucagons an der Natriumausscheidung der Niere. Dies unterstützt unsere Annahme, daß bestimmte

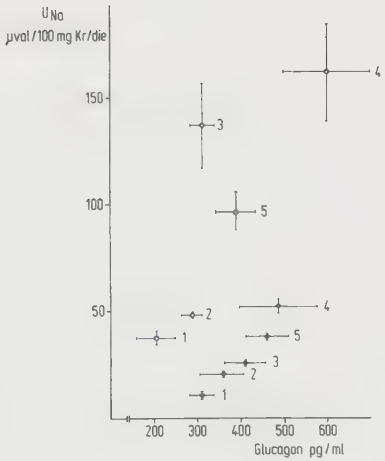

Abb. 3: Beziehungen zwischen Nüchternglucagon und Urinnatrium bei der Ratte unter verschiedener Grunddiät ( ) und nach Zusatz von Arginin/Histidin in o,45 Prozent NaCl ( ).
Mittelwerte ± SEM.
Diätformen: 1 = normale Rattendiät
2 = magnesiumarm
3 = atherogen
4 = kohlenhydratreich
5 = eiweißreich

Kostgewohnheiten über einen drohenden Natriumverlust zur überschießenden Natriumretention führen können. Die konsekutive Volumenexpansion schließt den circulus vitiosus über erneute Glucagonliberation, bzw. gesteigerte natriuretische Wirksamkeit vorhandenen Hormons.
Der andere Befund ist die Konkrementbildung aller Versuchstiere unter atherogener Grunddiät. Eine ähnliche Mitteilung liegt lediglich für den Hund vor (25). Das Kristallgitter der Niederschläge schließt BRUSHIT aus, dennoch spricht es für Apatit (siehe Ergebnisse). Im Vergleich zur Normaldiät entwickelt sich unter atherogener eine signifikante Hypercalciurie und Hypomagnesiurie, Befunde, wie sie aus der Klinik geläufig sind. Da das Serumcalcium und -magnesium in pathologische Bereiche abfallen (26), könnte eine diskordante Bindung beider Kationen an die Trägerproteine des Serums oder ein tubulärer Mechanismus für diesen Effekt verantwortlich sein. Da aber Calcium- und Magnesiumgehalt der Niere wie bei Patienten mit Calciumlithiasis (26;27) signifikant höher liegen, muß an eine schwere Beeinträchtigung des Mineralstoffwechsels durch überhöhte Blutlipide bzw. Fettsäuren gedacht werden (28, AKGUN). Wegen der verblüffend ähnlichen Grundkonstellation dieses Tiermodells mit den Gegebenheiten bei Oxalatsteinkranken verdient es sorgfältiges weiteres Studium.

Im Gegensatz zur Ansicht früherer Autoren (29;30), daß kohlenhydratreiche Diät Hypercalciurie und -magnesiurie induziert, können wir für die Ratte gesteigerte Calciurie nur nach Steigerung des extrazellulären Volumens, d.h. zusätzlicher Glucagonstimulation (A/H) bestätigen.

Das gleiche gilt für eiweißreiche Diät, die beim Menschen erheblichen Urincalciumverlust nach sich zieht (31). Ursächlich problematisch bleibt die Bildung von Calciumoxalat (je 3x in der Kontrollgruppe und A/H-Gruppe, Tab. (3) A) nach eiweißreicher Fütterung. Möglicherweise verarmt der Urin unter diesem Diätregiment an der von ROBERTSON (32) vermuteten Inhibitorsubstanz gegenüber der Tendenz zur spontanen Nukleation.
Besondere Beachtung verdienen die Urinelektrolyte unter modifiziertem Funktionszustand der Pankreasinseln und kochsalzfreier Arginin/Histidin-Zulage. Das Fehlen einer Vergrösserung des extrazellulären Volumens verhindert eindeutig Hypercalciurie bei intakten und diabetischen Ratten und führt zum Calciumabfall nach vorausgegangener alpha-Zell-Läsion. Obwohl auch hierzu bisher vergleichbare Untersuchungen nicht vorliegen, ist die Schlußfolgerung gestattet, daß die alpha-Zelle in die Homöostase des Urincalciums eingreift, die beta-Zelle offenbar in die des Urinmagnesiums.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob dem Funktionszustand der Pankreasinseln, d.h. den wechselseitigen Beziehungen zwischen Insulin und Glucagon eine entscheidende Schlüsselfunktion bei der Steinentstehung zukommt. Die lineare Beziehung zwischen immunologisch nachweisbarem Glucagon im Plasma und den zugehörigen normalisierten Urinraten für Natrium lassen diese Umstände zu Recht vermuten.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Unter atherogener Diät entwickeln Ratten eine Calcium-Phosphat-Lithiasis bei gleichzeitiger Hypercalciurie und Hypomagnesiurie.
2. Nach Neutralrot-Vorbehandlung (alpha-Zell-Läsion) fällt das Urincalcium signifikant ab; bei Streptotocin-diabetischen Ratten (beta-Zell-Läsion) steigt Urinmagnesium signifikant an. Damit erscheint ein Zusammenhang zwischen der Inselfunktion einerseits und der Größe der beiden für die Steinbildung wichtigsten Mineralien Calcium und Magnesium erwiesen.
3. Die diätabhängige Ausscheidung von Urinnatrium bei der Ratte zeigt eine positive Korrelation zum Serumglucagon, die bei diabetischen Tieren, bzw. nach Ausfall der alpha-Zellen ohne gleichzeitige Volumenexpansion verloren geht.
4. Nach Applikation verschiedener Grunddiäten sieht man das höchste Calcium nach 21 Tagen unter atherogener Diät, das niedrigste Magnesium unter kohlenhydratreicher.
5. Viele Befunde dieser Studie sprechen dafür, daß Störungen des Fettstoffwechsels und dem Funktionszustand der Pankreasinseln auch in der Pathophysiologie der Nierensteinkrankheit des Menschen erhebliche Bedeutung zukommen kann.

LITERATUR

1. Boyce, W.H.: Proteinuria in kidney calculous disease; in: Proteins in normal and pathological urine; 235, Karger Verlag, Basel/New York, 197o
2. Vermeulen, C.W. and E.S. Lyon: Mechanism of genesis and growth of calculi; Am. J. Med. 45, 684, 1968
3. Boyce, W.H.: Organic matrix of human urinary constituents; Am. J. Med. 45, 673, 1968
4. Isaacson, L.C., Modlin, M. and W.P.U. Jackson: Relative hypercalciuria in nephrolithiasis; Brit. Med. J. 2, 558, 1966
5. Marshall, R.W., Cochran, M., Robertson, G.W., Hodkinson, A. and B.E.C. Nordin: Relation between the concentration of calcium salt in the urine and renal stone composition in patients with calcium containing renal stones; Clin. Sci. 43, 433, 1972
6. Dulce, H.J.: Harnsteine und Ernährung; Urologe 1, 233, 1962
7. Fleisch, H., Bisaz, S. and R.G.G. Russel: Influence of pyrophosphate on the cristallization of uric acid and magnesium ammonium phosphate and its implication in phosphate therapy for urolithiasis; Urol. Int. 22, 483, 1967
8. Fraser, D., Russel, R.G.G., Pohler, O., Robertson, W. and H. Fleisch: The influence of disodium--ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) on the development of experimentally induced urinary stones in rat; Clin. Sci. 42, 197, 1972
9. Battifora, H., Eisenstein, R., Laing, G.H. and P. McCreary: The kidney in experimental magnesium deprivation. A morphologic and biochemical study; Amer. J. Pathol. 48, 421, 1966

1o. Welt, L.G.: Experimental magnesium depletion; Yale J. Biol. Med. 36, 325, 1964
11. McCombs, H.L. and S.N. Gershoff: Effect of Vit. B_6-Deficiency on the rat kidney; Lab. Invest. 26, 515, 1972
12. Groen, J.: An experimental syndrome of fatty liver, uric acid kidney stones and acute pancreatic necrosis produced in dogs by exclusive feeding of bacon; Science 1o7, 425, 1948
13. Oreopoulos, P.G., Soyannwo, M.A.O. and M.G. McGeown: Magnesium/Calcium ration in Urine of Patients with renal stones; Lancet August 24, 42o, 1964
14. Yendt, E.R.: Renal Calculi; J. Canad. Med. Ass. 1o2, 479, 1970
15. Lemann, J., Piering, W.F. and E.J. Lennon: Possible role of carbohydrate induced calciuria in calcium oxalate kidney stone formation; N. Engl. J. Med. [illegible], 2[illegible]2, [illegible]
16. Walker, R.M. and H.M. Linkswiler: Calcium retention in the adult human male as effected by protein intake; J. Nutr. 1o2, 1297, 1972
17. Wellschläger, H.: Med. Diss., Erlangen, in Vorb.
18. Ulbrich, K.: Med. Diss., Erlangen, in Vorb.
19. Viebeck, W.: Med. Diss., Erlangen, in Vorb.
20. Okuda, T. and A. Grollman: Action of neutral red on the secretion of glucagon and glucose metabolism; Endocrinology 78, 195, 1966
21. Aguilar - Parada, E. Eisentrat, A.M. and R.H. Unger: Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic subjects; Am. J. Med. Sci. 257, 415, 1969
22. Scheffe', H.: The analysis of variance, Wiley, New York 1972

23. Gärtner, K. und L. Stoll: Zur Akklimatisation von Laboratoriumsratten nach Ortswechsel unter besonderer Berücksichtigung der beta- und alpha-Globuline und der adrenalen Corticosteronkonzentrationen; Res. Exp. Med. 158, 180, 1972
24. Epand, R.M. and V. Grey: The essential role of the imidazole group of glucagon in its biological function; Arch. Biochem. Biophys. 154, 132, 1973
25. Groen, J.: An experimental sydrome of fatty liver, uric acid kidney stones and acute pancreatic necrosis produced in dogs by exclusive feeding of bacon; Science 1o7, 425, 1948
26. Cooke, S.R. and D. Rosenzwei: The concentration of calcium in the human renal papilla and the tendency to form calcium containing renal szones; Nephron 8, 528, 1971
27. Gains, N.E., Michaels, C.W., Thwaites, M.Z. and J.R. Trouce: Calcium concentration in the kidney; Nephron 5, 352, 1968
28. Akgun, S. and D. Rudman: A. noval mechanism for hypocalcemia; J. Cli. Invest. 48, 1a 1969 (abstract)
29. Lemann, J. Piering, W.F. and E. J. Lennon: Possible role of carbohydrate induced calciuria in calcium oxalate kidney stone formation; N. Engl. J. Med. 280, 232, 1969
30. Lennon, E.J., Piering, W.R., Prien, E.L. and E.S. Ricanati: Evidence that glucose ingestion inhibits net tubular reabsorption of calcium an magnesium in man; J. Lab. Clin. Med. 35, 578, 197o

31. Johnson, N.E., Alcantara, E.N. and H.L. Linkswiler: Effect of leves of protein intake on urinary and fecal calcium and calcium retention of young adult males: J. Nutr. 100, 1425, 1[illegible]

32. Robertson, W.G., Peacock, M. and B.E.C. Nordin: Inhibitors of the growth and aggregation of calcium oxalatecrystals in vitro; Clin. Chim. Acta 43, 31, 1973

LEBENSLAUF

Am 25. Mai 1948 wurde ich als 2. Kind des Arbeiters, jetzt Rentners, Franz Gallenmüller und seiner Frau Walburga geb. Holl, in Lauingen /Donau geboren.
Nach 6-jähriger Volksschulzeit wurde ich 1960 in das Musische Gymnasium Lauingen aufgenommen und legte dort im Juni 1967 das Abitur ab.
Im November 1967 begann ich an der Universität Stuttgart/Hohenheim das Studium der Medizin und bestand am 22. Juni 1969 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung. Darauf wechselte ich an die Universität Erlangen-Nürnberg, wo ich am 3. März 1971 die ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ablegte. Das klinische Studium beendete ich am 1. August 1974 an der Universität Erlangen-Nürnberg mit der ärztlichen Prüfung.

Walter Gallenmüller